

(19) **KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE**

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020020013249**
A
 (43)Date of publication of application: **20.02.2002**

(21)Application number: **1020000046872**

(71)Applicant: **GUJU PHARM. CO., LTD.**

(22)Date of filing: **14.08.2000**

(72)Inventor: **HUH, YEONG RIM
 LEE, EUN HUI
 OH, SEUNG YEOL
 YANG, SEONG UN**

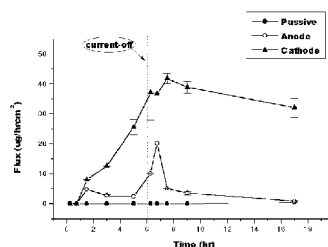
(30)Priority: ..

(51)Int. Cl **A61K 9/70**

(54) **PATCH FOR NON-AQUEOUS IONTOPHORESIS TRANSDERMAL DELIVERY USING ELECTRO-OSMOSIS**

(57) Abstract:

PURPOSE: A transdermal iontophoresis formulation capable of enhancing drug penetration by dissolution of drugs in water supplied to the system from a human body by electro-osmosis is provided, which has the advantage of having excellent drug delivery effects and controlling an administration period and current intensity in accordance with the intensity of pain. CONSTITUTION: The patch agent comprises coating a mixed solution comprising 20 to 40%(w/w) karaya gum, pentanyl citrate, sodium chloride, a skin penetration enhancer and 40 to 70% (w/w) hydrophilic solvent on a PET film on which electrode material is coated. The hydrophilic solvent is selected from glycerin or propylene glycol.



copyright KIPO 2002

Legal Status

Date of request for an examination (20000814)

Notification date of refusal decision ()

Final disposal of an application (registration)
Date of final disposal of an application (20020628)
Patent registration number (1003459170000)
Date of registration (20020711)
Number of opposition against the grant of a patent ()
Date of opposition against the grant of a patent ()
Number of trial against decision to refuse ()
Date of requesting trial against decision to refuse ()
Date of extinction of right ()

(19) 대한민국특허청 (KR)
(12) 등록특허공보 (B1)

(51) 。 Int. Cl. 7
A61K 9/70

(45) 공고일자 2002년07월27일
(11) 등록번호 10-0345917
(24) 등록일자 2002년07월11일

(21) 출원번호 10-2000-0046872
(22) 출원일자 2000년08월14일

(65) 공개번호 특2002-0013249
(43) 공개일자 2002년02월20일

(73) 특허권자 구주제약주식회사
경기 화성군 정남면 제기리 341-1

(72) 발명자 오승열
경기도고양시일산구주엽1동강선마을경남아파트206동702호
이은희
인천광역시부평구산곡동부평현대아파트304동406호
허영림
경기도고양시일산구마두1동872-2
양성운
서울특별시중로구청운동89-3

(74) 대리인 김재천

심사관 : 이태영

(54) 전기침투를 이용한 비수용성 이온토포레시스 경피전달패취

요약

본 발명의 패취제는, 전극물질이 도포되어 있는 PET 필름에, 친수성고분자물질인 카라야검을 약물수용매트릭스로하여 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)의 유효량, 염화나트륨, 피부침투보강제(enhancer) 및 친수성 용매로 구성된 혼합용액이 도포된 경피이온토포레시스 패취제로서, 약효발현이 신속하고, 약물전달이 월등하며, 투여기간의 조절이 가능하고, 통증정도에 따라 전류세기의 조절이 가능하다는 특징점이 있다.

대표도
도 2

색인어
펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate), 이온토포레시스(iontophoresis), 패취(patch).

명세서

도면의 간단한 설명

- 도 1은 본 발명의 패취를 마우스 피부에 적용후 후력스(flux) 측정을 위한 실험방법에 대한 개략도이다.
- 도 2는 본 발명의 패취를 마우스 피부에 적용후 측정된 후력스(flux) 량을 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 본 발명에 따른 패취제의 장기 안정성실험의 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 본 발명에 따른 패취제의 시차주사열량계(DSC)로 측정된 열량피크를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 본 발명의 패취제의 전류세기에 따른 후력스(flux) 량의 변화측정도이다.
- 도 6은 피부침투보강제(enhancer)가 첨가된 패취제의 측정된 후력스(flux) 량을 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 본 발명의 패취제의 전류개폐 적용시의 후력스(flux)의 지속 방출량을 나타낸 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 친수성수지를 약물수용 매트릭스로 사용하여 이온영동 (iontophoresis)에 의해 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)를 경피로 전달하는 패취에 관한 것으로, 개발된 시스템은 물을 함유하지 않으며 피부에 전기를 통과시킬 때 발생하는 전기침투(electro-osmosis)에 의해 체내로부터 시스템 내로 공급되는 물에 약물이 녹아 약물의 투과가 증진되는 경피 이온토포레시스 제형에 관한 것이다.

이온영동 (iontophoresis)은 피부를 통해 전기를 걸어줌으로써 이온성 약물의 수송을 증가시키는 방법으로, 피부구조 변화에 의해 중성인 약물의 피부투과도도 증가시키며, 약물투여의 시작과 종료를 전류흐름을 개폐 (on/off) 함으로써 쉽게 투여조절이 되며, 투여약물양을 전류의 강도 및 적용시간의 조절로 쉽게 조절할 수 있는 장점을 가지고있다. 이러한 장점때문에 선진외국에서는 70년대 말부터 저분자량의 피부투과도가 낮은 약물의 이온토포레시스에 의한 체내전달에 대한 연구가 가속화되었다. 이온토포레시스에서는 이온들이 이동할 수 있어야 하기 때문에 종래에 개발된 시스템에는 시스템 내에 약물수용액 층이 존재하거나(U.S. Pat. 4,911,688, U.S. Pat. 4,968,297, U.S. Pat. 4,602,909), 전극층과 피부 사이에 약물과 물을 보유할 수 있는 섬유로 된 흡수층 (adsorbent pad layer, hydrogel)이 존재한다(U.S. Pat. 4,842,577, U.S. Pat. 5,087,241). 이러한 시스템에서는 약물의 투여 시 약물수용액을 주사기로 흡수층에 공급한 후 이온토포레시스를 실시할 수 있다.

펜타닐 (Fentanyl)의 단순화산에 의한(이온토포레시스가 아닌) 경피전달에 대한 특허는 U.S. Pat. 3,164,600, U.S. Pat. 4,588,580, U.S. Pat. 5,236,714 및 U.S. Pat. 4,822,802에 나타나 있다. 1986년 알자(Alza)사에서 개발한 패취는 미국 FDA의 사용이 승인되어 1984년 PDR(Physician's desk Reference)에 기록되었으며, 얀센파마슈티카(Janssen Pharmaceutica)에 의해 듀로제식(Durogesic)이라는 상품명으로 판매되고 있다. 이러한 경피제제는 지속시간이 길며, 방출속도가 일정하다는 장점이 있다. 듀로제식(Durogesic)은 증진제(enhancer)로서 에탄올(ethanol)을 사용하였으며, 펜타닐-에탄올(fentanyl-ethanol) 용액이 약물저장층에 들어 있다(U.S. Pat. No. 4,588,580). 그러나 이 리저버(reservoir) 형태의 약물전달시스템은 후력스(flux)가 심한 통증을 조절하기에는 충분하지 못하며, 사용후에도 상당량의 약물이 제제에 남아 있기 때문에 오남용의 가능성이 크다. 이러한 오남용 가능성을 줄이는 방법의 하나로 1993년에 크리어리(Clearly)등 (Cygnus사)은 여러층으로 구성된 펜타닐(fentanyl)경피제제를 개발하였다 (U.S. Pat. No. 5,186,939).

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

경피전달 패취 제형은 적용이 편리하고 약물의 간 초회통과효과를 피할 수 있으며 약물을 지속적으로 공급하여 혈중농도를 장시간 유효농도 범위에 유지시켜 줄 수 있기 때문에 반감기가 짧고 용량이 적은 약물의 투여에 있어 매우 유용한 투여방법이다. 현재 만성질환 및 암환자에서의 중증도 및 심한 통증을 완화시키기 위하여 많이 사용되고 있는 펜타닐(fentanyl)은 작용개시시간과 작용지속시간이 짧으며, 효력이 강력한 합성 마약성진통제이나, 초회통과 효과가 크기 때문에 경구투여로는 부적합하며, 정맥주사시에는 혈중농도가 독성수준(toxic level)에 도달하기 쉬우며, 반감기(1.5~6h)가 짧아서 빨리 혈중농도가 감소한다. 따라서, 본 약물은 경피전달에 적합한 조건을 갖추었다고 볼 수 있다. 그러나 기존의 경피전달제형은 약물투과가 단순확산에 의한 것이기 때문에 그 속도가 크지 않다는 단점이 있다. 본 발명에서는 기존 패취보다 약물투과속도가 훨씬 크며, 2-3 일간 지속적으로 약물이 방출되는 이온토포레시스를 이용한 패취제를 개발하고자 하였다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 사용시 물을 사용해야만 하는 기존의 이온토포레시스 시스템의 불편함을 제거하기 위해 물이 아닌 용매 및 친수성수지를 사용하여 약물수용매트릭스를 제조한 것을 특징으로 하는 이온토포레시스 형태의 경피패취제에 관한 것으로, 보다 상세히는, 전극물질이 도포되어 있는 PET 필름에 친수성 수지로 친수성 고분자물질인 카라야검을 약물수용 매트릭스로 하여 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)의 유효량, 염화나트륨, 피부침투보강제(enhancer) 및 친수성 용매로 구성된 혼합용액이 도포된 경피 이온토포레시스 패취제체를 특징으로 한다.

이온토포레시스에 의해 약물이 수송될 경우에 약물은 3 가지 주된 기전에 의해 수송된다. 첫번째 기전은 전기반발력(electrorepulsion)에 의한 것으로, 전류가 적용되면 양극에 놓여 있는 양전하의 약물 또는 음극에 놓여 있는 음전하를 띤 약물은 전기적 반발에 의해 피부 내로 수송된다. 두번째 기전은 전기침투(electro-osmosis)에 의해 발생하는 체적흐름(volume flow)에 의한 것으로, 피부 내 전기가 주로 흐르는 부위는 부속기관(appendage; hair duct, sweat duct)으로서 이 부위에서 음극쪽으로 이동하는 Na^+ 의 수송넘버(transport number) (총 전류량에 대한 어떤 전하를 띤 물질에 의해 이동되는 전류량의 비율)가 0.7이며, 양극으로 이동하는 Cl^- 의 수송넘버(transport number)는 0.3이다. 이온들이 이동하면서 물도 같이 이동(전기침투, electro-osmosis라고 불림)하기 때문에 음극 쪽으로 이동하는 물의 양이 양극쪽으로 이동하는 물의 양보다 많으며, 이 물의 흐름을 체적흐름(volume flow)이라고 한다. 따라서 양극전달(anodal delivery)를 할 때에는 이 체적흐름(volume flow)에 의해 약물이 더 많이 수송되며, 음극전달(cathodal delivery)를 할 때에는 약물의 수송방향과 반대로 흐르고 있는 체적흐름(volume flow)은 약물의 수송에 불리한 영향을 미친다. 세번째 기전은 확산(diffusion)에 의한 것으로서, 약물저장층과 피부 내의 약물 농도차에 따라 약물이 피부내로 들어간다. 피부투과에 대해 한가지를 더 추가한다면 이온토포레시스를 실시하면 피부의 저항은 크게 감소하게 되어(Seung et al., Int. J. Pharm., 1995) 단순확산 의한 약물의 피부투과도(permeability)가 크게 증가하게 된다.

본 발명에서는 전기침투(electro-osmosis) 기전을 응용한 것으로, 전기 전도물질로서 염화나트륨(NaCl)이 소량, 약 0.001~0.05 % w/w가 녹아있는 글리세린등의 친수성 용매에, 펜타닐 사이트레이트 약물이 녹아있는 친수성 용매 또는 친수성용매와 극성유기용매의 혼합용매를 가한 혼합용액, 친수성고분자물질 및 접착제를 넣어 혼합한후, 이를 전극 물질이 도포된 필름에 캐스팅하여 일정한 두께의 패취를 제조하여 얻게 되는 것이다.

본 발명에서는 천연산 친수성고분자물질인 카라야검(karaya gum)을 20~40 % w/w 범위내에서 약물수용매트릭스로 선택하였는데, 이 고분자를 사용하는 이유는 여러 친수성용매와 작용하여 적절한 강도를 가진 매트릭스를 잘 형성하기 때문이며 또한 가격이 저렴하고 의료용으로 많이 사용되어져 인체에 무해하기 때문이다. 매트릭스를 형성하기 위해 친수성고분자물질과 섞는 친수성 용매로는 글리세린, 푸로필렌글리콜이 속하며, 이들중 글리세린이 보다 더 바람직하며,

40~70 %w/w 범위내에서 사용된다. 이들 용매는 상기된 친수성고분자물질과 적절한 강도를 가진 매트릭스를 잘 형성하기 때문이며, 또한 염화나트륨(NaCl)이 녹을 수 있어 전기전도물질로서 염화나트륨을 약 0.001~0.05 % w/w 함유할 수 있기 때문이다. 또한 이들은 다양한 약물에 대한 용매나 용해보조용매로 사용되기 때문에 패취 내에 약물을 녹일 수 있는 장점이 있다. 이와 같은 전기전도물질을 함유할 수 있는 용매를 사용하기 때문에 본 발명에서는 물을 포함할 필요가 없으며, 기존 이온토포레시스 제형에서와 같이 물이 이미 제형에 존재하거나 또는 사용 직전에 물을 제형에 주입해야하는 불편함이 전혀 없이 바로 피부에 부착하여 사용할 수 있다. 또한 제형의 유통 및 저장시 물과의 접촉이 없기 때문에 약물의 안정성도 증가될 수 있다.

패취 내로의 약물의 부가(loading)는 상기된 친수성용매에 약물을 직접 녹이거나 소량의 보조용매에 약물을 녹여 이 용액을, 매트릭스를 제조하는데 사용되는 상기된 친수성용매와 섞는 방법으로 이룬다. 이러한 보조용매로는 메탄올, 에탄올등의 극성 유기용매를 들 수 있는데, 이는 이들 용매가 매트릭스를 제조하는데 사용되는 용매와 잘 섞이기 때문이다. 이들 보조용매들은 약물을 녹이기 위해 소량 필요한 것이기 때문에 제조되는 패취의 성질에 영향을 주지는 않는다.

또한, 본 발명의 패취제형에는 약물의 원활한 피부침투를 위하여 1 종 이상의 피부침투보강제(enhancer)를 함유하며, 올레인산(oleic acid, OA), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate, PGML), 올레인산과 프로필렌글리콜의 혼합용액(OA - PG), 멘톨(menthol), 요소(urea) 중에서 선택된 침투보강제를 1~20 % w/w 함유하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 약물혼합용액 중에 가할 수 있는 접착제로는 아크릴레이트계 수지를 주성분으로하는 접착제 또는 고무계 접착제등이 사용된다.

본 발명에서 도포된 패취의 약물 두께는 100 - 200 μ m가 적합하다. 이보다 두께가 두꺼우면 약물의 함유량은 증가하나, 약물의 투과효율이 떨어지게 되며 피부에 적용 시 편리하지 못하기 때문이다.

본 발명에서 전극물질이 도포된 필름으로는, PET 수지등의 필름상에 주석(Sn)을 접착제와 섞어 일정두께로 도포하고 건조한후, 35 % HCl 수용액에서 산화시켜 이염화주석(SnCl₂) 또는 사염화주석(SnCl₄)이 도포된 필름을 사용한다.

이하, 본 발명의 작용기전을 살펴본다.

본 발명에서의 약리활성물질인 펜타닐 사이트레이트(Fentanyl citrate)는 본 제형에서와 같은 물이 아닌 환경에서는 중성상태로 존재하며, 따라서 피부를 통한 투과는 전류적용(이온토포레시스)에 의한 전기적 반발력에는 무관하게 농도 구배에 의한 확산에 의해 일어난다. 그러나 본 발명에서 이온토포레시스를 실시한 이유는 다음의 두가지 때문이다. 첫 번째 이유는, 이온토포레시스는 피부의 구조변화를 일으켜 물질의 피부투과에 대한 장벽 역할(barrier function)을 감소시키게 되어 약물의 확산(passive permeability)을 크게 증가시키므로 확산에 의존하는 기존 경피투여제형에 비해 훨씬 많은 양의 약물을 체내로 투여할 수 있기 때문이다. 두 번째 이유는, 기존의 방법에 따라 제조된 패취 내의 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)는 제조 후 시간이 지남에 따라 결정화가 일어나 약물의 방출속도가 크게 감소하게 되는데, 본 발명에 따른 이온토포레시스에 의해 이런 문제점을 최소화 할 수 있기 때문이다. 즉, 이온토포레시스에 의해 음극 쪽으로 전기침투(electro - osmosis)가 일어나게 되어 결정화된 약물은 흘러들어온 물(체액)에 녹아 분자상태로 되고, 이어서 확산이 가능하게 되어 패취로부터 방출이 가능하게 된다.

펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)는 전기침투(electro - osmosis)에 의해 흘러들어온 물에 녹으면 양전하를 갖게 되므로 패취에는 양극이 연결되어야 후력스(flux)가 증가되리라 판단이 되나, 실제 양극을 연결하여 실험해 본 결과 양극에서의 후력스(flux)는 음극으로부터의 후력스(flux)에 비해 매우 작았다. 이는 양극 쪽에 연결된 패취에서는 전기침투(electro - osmosis)에 의해 패취 내로 유입되는 물이 없어 이미 결정화된 약물이 분자상태로 녹지 못하기 때문이다. 그러나 음극 쪽에서는 전기침투(electro - osmosis)에 의해 패취 내로 유입되는 물에 약물이 분자상태로 녹아 확산에 의해 투과가 일어날 수 있어 후력스(flux)는 전류가 적용되지 않았거나 패취에 양극을 연결하였을 때보다 크게

증가한다. 본 발명의 한가지 중요한 점은 본 제형의 적용에 있어 전류를 약물투여기간 동안 연속적으로 적용하는 것은 약물의 피부투과를 낮추게된다는 점이다. 그 이유는 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)가 양전하를 띠고 있기 때문에 전기적으로 음극에 더 친화성이 있기 때문이다. 그러므로 본 제형에서는 전류를 일정 간격으로 부분적으로 적용하여야 하며, 적용전류의 세기도 너무 강하면 약물투과도는 감소하게 되므로, 0.1~0.4 mA/cm²의 양으로 전류를 적용하되, 1 회에 2-6 시간, 1일 수회 적용하는 것이 바람직하다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

펜타닐 패치의 제조.

펜타닐 사이트레이트(Fentanyl citrate) 10 mg를 무수 메탄올 (MeOH) 0.1 g에 녹여 10 % (w/w) 용액을 만든다. 카라야검(Karaya gum) 0.06 g과 염화나트륨(NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린(glycerin) 용액 0.1 g을 상기된 펜타닐(fentanyl) 용액과 잘 혼합한다. 이 혼합액을 전극물질이 도포된 수지필름(PET film)상에 일정량을 넣고 나이프 닥터(knife doctor)를 이용하여 200 μm 두께로 캐스팅(casting) 한 후, 30 °C 오븐에서 24 시간 건조하여 이온토포레스스 패취(patch)를 제조하였다. 상기 전극물질이 도포되어 있는 필름(film)은 주석(Sn)을 접착제와 섞어 PET film위에 일정두께로 도포하고 건조한 후, 35 % HCl 수용액에서 산화시켜 이염화주석(SnCl₂) 및 사염화주석(SnCl₄)가 도포된 필름(film)을 사용하였다.

[실시예 2]

아크릴레이트(Acrylate)계 접착제를 넣은 펜타닐 패취(fentanyl patch)의 제조.

글리세린(Glycerin) 3 g에 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate) 10 mg을 가하여 약간 가열하면서 녹인다. 여기에 염화나트륨(NaCl) 10 mg을 넣고 녹인 후 카라야검(karaya gum) 2 g을 넣고 잘 섞는다. 여기에 아크릴레이트(acrylate)계 접착제 0.4 g을 넣고 잘 섞은 후, 필름(film) 상에 200 μm 두께로 캐스팅(casting) 하여 패취(patch)를 얻었다.

[실시예 3]

아크릴레이트(Acrylate)계 접착제 및 PGML enhancer를 첨가한 패취(patch)의 제조.

글리세린(Glycerin) 2.73 g에 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate) 10 mg을 가하여 약간 가열하면서 녹인다. 이 용액에 프로필렌글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate; PGML) 0.27 g (5 %), 염화나트륨(NaCl) 10 mg 및 카라야검(karaya gum) 2 g을 넣고 혼합한 다음, 아크릴레이트(acrylate)계 접착제 0.4 g을 넣어 잘 섞은 후, 필름(film) 상에 200 μm 두께로 캐스팅(casting) 하여 패취(patch)를 얻었다.

[실시예 4]

고무(Rubber)계 접착제를 넣은 펜타닐 패취(fentanyl patch)의 제조.

펜타닐 사이트레이트(Fentanyl citrate) 10 mg을 메탄올(MeOH) 0.1 g에 용해한다. 이 용액에 염화나트륨(NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린(glycerin) 용액 1 g 및 카라야검(karaya gum) 0.3 g을 넣고 혼합한다. 이 용액에 고무(rubber)계 접착제 0.03 g을 넣고 다시 잘 혼합한 다음, 필름(film) 상에 200 μm 두께로 캐스팅(casting)하여 패취(patch)를 얻었다.

[실시예 5]

피부침투보강제 (enhancer)로 오레인산 (oleic acid; OA)를 함유하는 펜타닐 패취 (fentanyl patch)의 제조.

상기 실시예 1과 같은 방법으로 제조하되, 염화나트륨 (NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린 (glycerin) 용액 0.1 g을 가하는 대신, 이 글리세린 (glycerine) 용액 0.09 g 과 오레인산 (oleic acid) 0.01 g을 첨가하여 패취 (patch)를 얻었다.

[실시예 6]

피부침투보강제 (enhancer)로 이소프로필 미리스테이트 (isopropyl myristate)를 함유한 펜타닐 패취 (fentanyl patch)의 제조.

상기 실시예 1과 같은 방법으로 제조하되, 염화나트륨 (NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린 (glycerin) 용액 0.1 g을 가하는 대신, 이 글리세린 (glycerine) 용액 0.0949 g과 이소프로필 미리스테이트 (isopropyl myristate) 0.0051 g을 첨가하여 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 얻었다.

[실시예 7]

피부침투보강제 (enhancer)로 5 % OA/PG를 함유한 펜타닐 패취 (fentanyl patch)의 제조.

상기 실시예 1과 같은 방법으로 제조하되, 염화나트륨 (NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린 (glycerin) 용액 0.1 g을 가하는 대신, 이 글리세린 (glycerine) 용액 0.09 g 과 5 % 오레인산 (oleic acid)를 함유한 프로필렌글리콜 (propylene glycol; PG) 용액 0.01 g을 첨가하여 패취 (patch)를 얻었다.

[실시예 8]

피부침투보강제 (enhancer)로 멘톨 (menthol)를 함유한 펜타닐 패취 (fentanyl patch)의 제조.

상기 실시예 1과 같은 방법으로 패취 (patch)를 제조하되, 다만 염화나트륨 (NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린 (glycerin) 용액 0.1 g을 가하는 대신, 멘톨 (menthol) 0.034 g 및 프로필렌글리콜 (PG) 0.066 g 첨가한 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하였다.

[실시예 9]

피부침투보강제 (enhancer)로 요소 (urea)를 함유한 펜타닐 패취 (fentanyl patch)의 제조.

상기 실시예 1과 같은 방법으로 패취 (patch)를 제조하되, 다만 염화나트륨 (NaCl)이 0.003 % 함유된 글리세린 (glycerin) 용액 0.1 g을 가하는 대신, 요소 (urea) 0.034 g 및 프로필렌글리콜 (PG) 0.066 g을 첨가하여 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하였다.

[비교예 1]

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하되, 다만 300 μ m 두께로 캐스팅 (casting) 하여 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하였다.

[비교예 2]

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하되, 다만 600 μ m 두께로 캐스팅 (casting) 하여 펜타닐 패취 (fentanyl patch)를 제조하였다.

[비교예 3]

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 펜타닐 패취(fentanyl patch)를 제조하되, 다만 1 mm 두께로 캐스팅(casting) 하여 펜타닐 패취(fentanyl patch)를 제조하였다.

[실험예 1]

털을 제거한 마우스 피부(Full - thickness hairless mouse skin) (8 - 12 주령)을 디퓨젠텔(diffusion cell)에 부착한 후 제조된 펜타닐 사이트레이트 패취(fentanyl citrate patch)를 이용하여 36.5 °C의 인큐베이터(incubator)에서 후력스(flux) 실험을 실시하였다. 도너(Donor)(각질층쪽)로서 상기 실시예 1에서 제조한 패취를 부착하였으며, 억셉터(acceptor)(진피와 닿고 있는 쪽)에는 pH 7.4의 헤페스 완충액(HEPES buffer)를 채웠다. 이온토포레시스는 DC power supply를 이용하여 연속 정전류(continuous constant current) (0.4 mA/cm²)를 6 시간 동안 적용시켰다. 도너(Donor) 쪽은 음극을, 억셉터(acceptor) 쪽은 양극을 연결하였다. 펜타닐(Fentanyl)의 정량은 HPLC를 이용하여 230 nm의 파장에서 실시하였다. 상기 결과에 의하면, 본 발명에 따른 펜타닐 패취(fentanyl patch)의 경우, 수동적 후력스(passive flux, 전류적용이 없이 단순한 농도차이에 의해 약물이 투과되는 것)에 의해서는 거의 약물이 수송되지 않았으나, 음극전달(cathodal delivery) (cathod가 패취에 연결된 경우)의 경우 30~40 µg/cm²의 후력스(flux)를 보였다. 양극전달(Anodal delivery), 즉 패취에 양극을 연결의 경우 후력스(flux)는 음극전달(cathodal delivery)에 비해 매우 작게 나타났다(도 1 및 도 2).

[실험예 2]

상기 실시예 1의 방법에 의하여 제조된 패취를 이용하여, 시차주사열량계(differential scanning calorimeter; DSC) 및 후력스(flux)를 통해 30 °C에서 장기 안정성 실험(cathodal delivery, 0.4 mA/cm²)을 실시하여 1 일, 2 일, 1 주, 2 주, 1 달, 2 달, 4 달, 12 달 보관 후의 시간에 따른 후력스(flux) 양상을 서로 비교하였다. 실험결과 제조 후 보관시간이 지날수록 초기 5 시간까지는 약물투과가 다소 지연되고 있음을 관찰하였으나, 6 시간 이후로부터는 비슷한 후력스(flux) 양상을 나타냈으며, 평균 30~35 µg/cm²의 후력스(flux)를 유지하는 것을 알 수 있다(도 3). 이는 패취 내의 약물이 시간이 지남에 따라 결정화가 이루어지기 때문이며 DSC 결과가 이를 알려주고 있다. 즉 패취를 만들고 하루가 지난 후에는 163 °C 근처에서 11.12 J/g의 약한 흡열피크가 나타나는데 시간이 지날수록 175 °C 근처에 흡열피크가 점차 커짐을 알았다(도 4). 이 피크는 약물이 점차 결정화가 이루어지고 있음을 나타낸다. 이같은 결정화 때문에 오래 보관된 패취로부터의 초기 후력스(flux)가 지연되는 것이다. 그러나 전류를 적용하면 패취 내로 전기침투(electro-osmosis)가 일어나 약물을 녹이게 되며, 이때까지 필요한 시간동안 후력스(flux)가 지연되는 것이다. 그렇지만 일단 전기침투(electro-osmosis)에 의해 물이 들어오면 약물은 분자상태로 녹게 되고 후력스(flux)는 증가하게 된다. 한가지 중요한 점은 전류를 6 시간 이상 적용하면 약물투과에는 역효과를 미치게 되는데, 이는 전기침투(electro-osmosis)에 의해 패취 내로 들어온 물에 녹아 있는 약물이 양전하를 갖고 있기 때문에 정전기적으로 음극(cathod)쪽으로 당겨지기 때문이다.

[실험예 3]

상기 실험예 1의 방법에 의하여 실험하되, 다만 전류의 세기를 0.2 mA/cm², 0.4 mA/cm², 0.6 mA/cm²로 적용(cathodal delivery)하여 후력스(flux)의 변화를 측정하였다. 실험결과에 의하면, 본 발명에 따른 펜타닐 패취(fentanyl patch) 제조는 전류밀도가 0.2 mA/cm²일 경우에 가장 큰 후력스(flux)를 보이고, 0.4 mA/cm²와 0.6 mA/cm²의 경우에는 비슷한 양상을 보였으나 0.2 mA/cm²의 경우보다는 적은 후력스(flux)를 보였다(도 5). 이는 [실험예 2]에서 기히 설명된 바와 같이, 전기침투(electro-osmosis)에 의해 물이 들어와서 약물이 양전하를 갖게 되지만 전류세기가 클수록 약물을 투과하지 못하도록 정전기적으로 음극(cathod)쪽으로 당겨지기 때문이다. 이는 전류의 세기가 너무 강해도 약물의 후력스(flux)에는 불리하며, 너무 약해도 피부의 투과도 증진효과가 약하기 때문에 후력스(flux) 증가는 미미하게 된다는 점을 알려주고 있다.

[실험예 4]

상기 실험예 1의 방법에 의하여 실험하되, 다만 실시예 5와 실시예 7의 방법으로 제조된 펜타닐 패취(fentanyl patch)를 사용하여 후력스(flux)의 변화를 측정하였다. 이 실험은 피부침투보강제(enhancer) 첨가에 따른 후력스(flux)의 영향을 보기 위한 실험으로, 실험결과에 의하면 피부침투보강제(enhancer) 첨가시 초기 후력스(flux)가 현저하게 증가(lag time 감소)함을 알 수 있으며, 전체 후력스(flux)도 다소 증가함을 알았다(도 6).

[실험예 5]

상기 실험예 1의 방법에 의하여 실험하되, 다만 전류적용시간을 1일째는 2시간 마다 전류를 개폐(on-off)하면서 12시간까지 적용하고, 2일째, 3일째도 같은 프로파일(profile)의 전류적용을 실시하였다(도 7). 시간이 지날수록 후력스(flux)는 감소하였지만, 약 3일간 약물이 지속적으로 방출투과됨을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

본 발명의 이온토포레시스에 의한 펜타닐(fentanyl) 경피전달시스템은 수동형확산 패취보다 신속한 약효발현, 일정한 약물전달, 환자가 원하는 시간에 전력(power)을 개폐(on/off)함으로써 쉽게 투여기간을 조절, 통증의 정도에 따라 전류의 세기를 조절함으로써 투여량을 쉽게 조절할 수 있는 등 이온토포레시스의 개선된 여러 장점을 갖고 있음을 고려해 볼 때, 본 연구에서 개발하고자 하는 펜타닐(fentanyl) 이온토포레시스 패취제형은 제형으로서의 우수성 및 유용성이 매우 높으며, 상품화할 때 그 시장성이 매우 크다고 판단된다. 외국의 이온토포레시스패취제형의 발매와 때를 맞춰 국내에서도 개발이 이루어진다면 막대한 수입대체효과를 얻게 되고, 더 나아가 국제경쟁력을 확보하여 수출도 할 수 있을 것이다. 또한 타 약물로의 적용이 용이하여 그 응용성이 매우 크다는 것이다.

이상과 같이, 본 발명은 제제면에서 특징점이 우수하고, 산업적으로도 매우 유용한 발명임이 틀림없다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

전극물질이 도포되어 있는 PET 필름에, 친수성고분자물질인 카라야검(karaya gum)을 약물수용 매트릭스로하여, 펜타닐 사이트레이트(fentanyl citrate)의 유효량, 염화나트륨, 피부침투보강제(enhancer) 및 친수성용매로 구성된 혼합용액이 도포된 경피이온토포레시스 패취제.

청구항 2.

제1항에 있어서, 친수성고분자인 카라야검(karaya gum)이 20% - 40% (w/w)로 함유됨을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

청구항 3.

제1항에 있어서, 친수성 용매로는 글리세린(glycerin) 또는 푸로필렌글리콜 중에서 선택되며, 40 - 70% (w/w)로 함유됨을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

청구항 4.

제1항에 있어서, 전기전도물질로 쓰인 염화나트륨(NaCl)이 글리세린(glycerin) 내에 0.001~0.05% (w/w)로 함유됨을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

청구항 5.

제1항에 있어서, 피부침투보강제 (enhancer)로 오레인산(OA), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 오레인산과 푸로필렌글리콜의 혼합물(OA/PG), 푸로필렌글리콜모노라우레이트(propylene glycol monolaurate, PGML), 멘톨 (menthol) 또는 요소(urea) 중에서 선택된 1 종 이상을 1 - 20% (w/w)로 함유됨을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

청구항 6.

제1항 내지 제5항중 어느한항에 있어서, 필름상에 약물용액 도포두께가 100~200 μm 임을 특징으로하는 경피이온토포레이스 패취제.

청구항 7.

제1항에 있어서, 전기를 적용할 때 0.1 - 0.4 mA/cm^2 의 전류를 적용함을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

청구항 8.

제7항에 있어서, 전기를 적용할 때 전류를 1 회에 2 - 6 시간, 1 일 수회 적용함을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

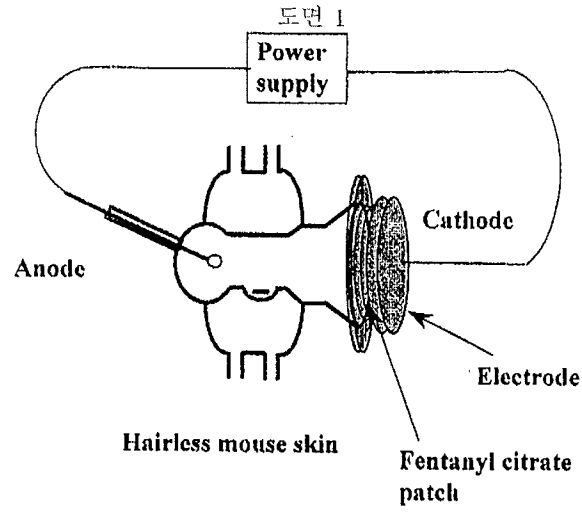
청구항 9.

제1항에 있어서, 피부에 전기를 통과시킬 때 발생하는 전기침투(electro-osmosis)에 의해 체내로부터 시스템 내로 공급되는 물에 약물이 녹아 약물의 투과가 증진되는 것을 이용하여 제형 내의 약물이 결정화되더라도 후력스(flux)에는 영향을 미치지 않음을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

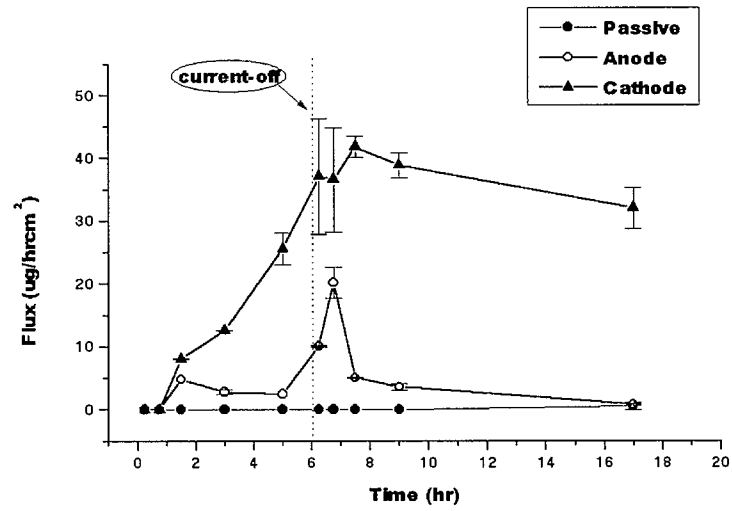
청구항 10.

제1항에 있어서, 패취의 제조에 사용되는 전극물질이 도포되어 있는 film은, 먼저 주석(Sn)을 접착제와 섞어 고분자 film 위에 일정 두께로 도포하고 건조한 후, 35 % HCl 수용액에서 산화시켜 SnCl_2 및 SnCl_4 가 도포됨을 특징으로하는 경피 이온토포레시스 패취제.

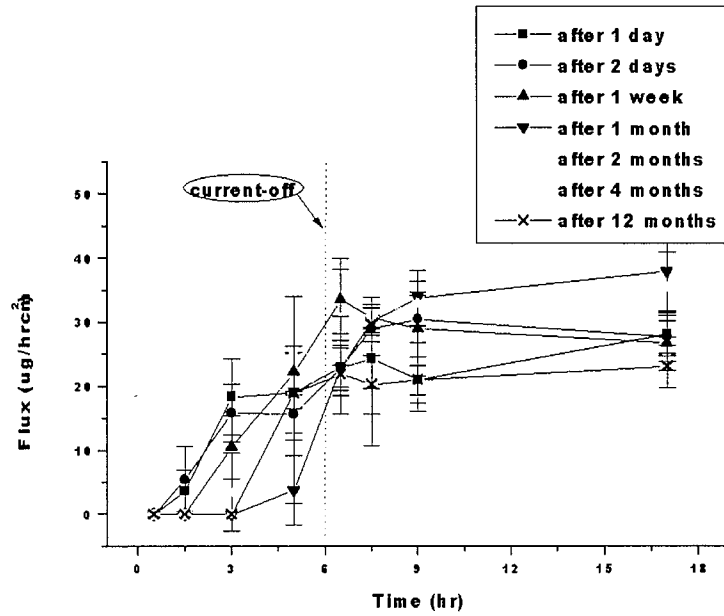
도면



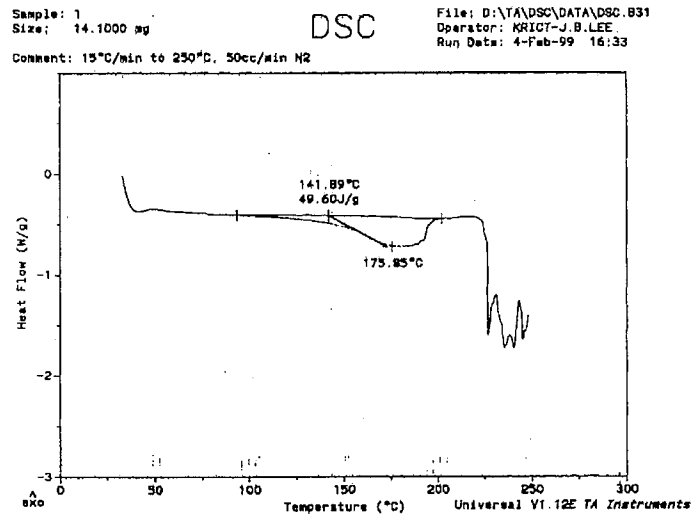
도면 2



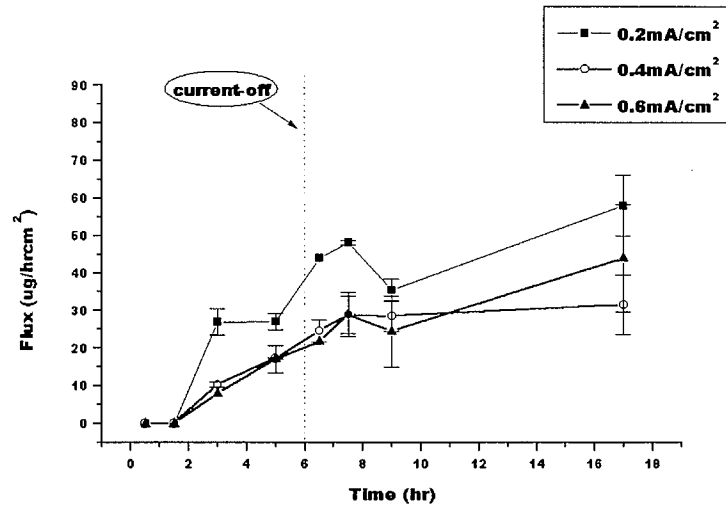
도면 3



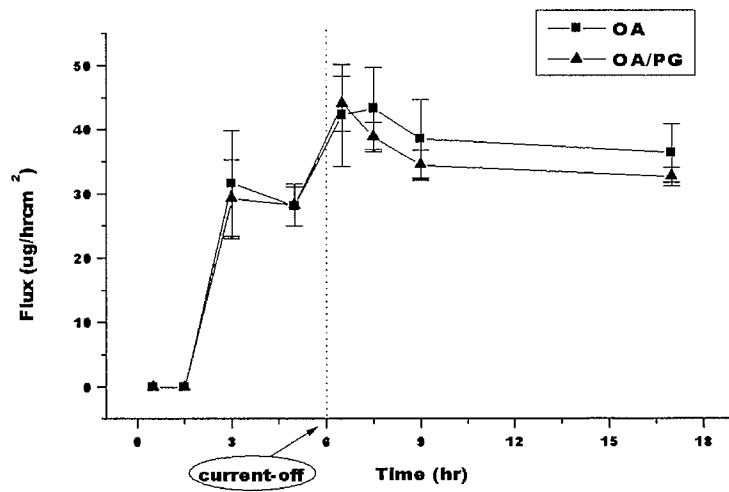
도면 4



도면 5



도면 6



도면 7

